

УДК 577.171.55:577.175.722

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-188-197>

## Адипонектин и инсулин: молекулярные механизмы реализации метаболических нарушений

Учасова Е.Г., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)  
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бул., 6

### РЕЗЮМЕ

Адипонектин – самый распространенный адипоцитокин в плазме крови, который играет критическую метаболическую и противовоспалительную роль. При инсулинорезистентности, связанной с ожирением, происходит увеличение концентрации адипонектина, что приводит к активации сигнальных путей, участвующих в регуляции метаболизма. В настоящее время адипонектин исследуется в качестве потенциальной терапевтической мишени для метаболического синдрома, хотя необходимы дополнительные исследования, чтобы понять основные механизмы, контролирующие уровень адипонектина в крови. В этом обзоре мы представим основные механизмы, контролирующие уровень адипонектина в сыворотке крови, и его роль в инсулин-сенситизирующем действии, а также оценим потенциальное использование адипонектина и его рецепторов в качестве потенциальной терапевтической мишени.

**Ключевые слова:** адипонектин, инсулин, адипоциты, ожирение.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Для цитирования:** Учасова Е.Г., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А. Адипонектин и инсулин: молекулярные механизмы реализации метаболических нарушений. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 188–197. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-188-197>.

## Adiponectin and insulin: molecular mechanisms of metabolic disorders

Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Dyleva Yu.A.

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,  
6, Sosnovy Blv., 650062, Kemerovo, Russian Federation

### ABSTRACT

Adiponectin, the most common plasma adipocytokine, plays a crucial metabolic and anti-inflammatory role. With insulin resistance associated with obesity, an increase of adiponectin concentration, which leads to the activation of signaling pathways involved in the regulation of metabolism, occurs. Currently, adiponectin is being investigated as a potential therapeutic target for metabolic syndrome, although more research is required to understand the underlying mechanisms controlling its levels. In this review, we will examine the main mechanisms that control

---

✉ Учасова Евгения Геннадьевна, e-mail: [evg.uchasova@yandex.ru](mailto:evg.uchasova@yandex.ru).

adiponectin levels in blood serum and its role in insulin-sensitizing effect, as well as evaluate the potential use of adiponectin and its receptors as a potential therapeutic target.

**Keywords:** adiponectin, insulin, adipocytes, obesity.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** No funding was received.

**For citation:** Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Dyleva Yu.A. Adiponectin and insulin: molecular mechanisms of metabolic disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 188–197. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-188-197>.

## ВВЕДЕНИЕ

Адипонектин – один из наиболее изученных адипоцитокинов. С момента обнаружения адипонектина в жировой ткани было показано, что он может секретироваться в скелетных мышцах, остеобластах и лимфоцитах [1, 2]. Тем не менее жировая ткань остается основным источником адипонектина в сыворотке, который варьирует от 2 до 26 мкг/мл и составляет >0,01% сывороточного белка [3–5].

Взаимосвязь адипонектина и инсулина в последние годы широко изучается, поскольку сенситизирующее влияние адипонектина на инсулин посредством связывания с его рецепторами приводит к активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR- $\alpha$ ) и, возможно, других неизученных молекулярных путей, в связи с чем необходимо его дальнейшее исследование. При инсулинорезистентности (ИР), связанной с ожирением, содержание адипонектина снижается, что ведет к активации сигнальных путей, регулирующих метаболизм [3, 4]. При этом данных о влиянии инсулина на синтез и секрецию адипонектина в современной литературе недостаточно. В этом обзоре обобщены последние данные о влиянии инсулина на уровни адипонектина в сыворотке крови, а также рассмотрена взаимосвязь между адипонектиновой системой и ИР. Кроме того, рассмотрено возможное использование адипонектина или его рецепторов в качестве терапевтической мишени при сердечно-сосудистых заболеваниях.

## ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА АДИПОНЕКТИНА

Адипонектин представляет собой гликопротеин [6], кодируемый транскриптом одного гена, и состоит из 247 аминокислот соответственно. Он имеет N-концевой сигнальный пептид (~28–32 аминокислоты), за которым следует гипервариабельная область (12 аминокислот), содержащая консервативные аминокислоты, необходимые для олигомеризации, и коллагеновую область, содержащую 22 Gly-X-Y повторы, где X и Y – это, чаще всего, пролин, изолейцин или гидроксизин (66 аминокислот) и C-концевой глобулярный домен, составляющий 55% (136–137 аминокислот) от общего количества аминокислот [7]. Интересно, что глобулярный домен адипонектина является структурным гомологом к TNF $\alpha$ . Однако, несмотря на структурную гомологию, гомологических последовательностей не так много, за исключением четырех консервативных остатков, ответственных за поддержание структурных складок. Коллагеновый домен адипонектина имеет общую гомологию с белком комплемента C1q [7]. Таким образом, адипонектин относят к паралогическому семейству белков, известных как C1Q/TNF-связанных белков, или CTRPs [7].

кислоты), за которым следует гипервариабельная область (12 аминокислот), содержащая консервативные аминокислоты, необходимые для олигомеризации, и коллагеновую область, содержащую 22 Gly-X-Y повторы, где X и Y – это, чаще всего, пролин, изолейцин или гидроксизин (66 аминокислот) и C-концевой глобулярный домен, составляющий 55% (136–137 аминокислот) от общего количества аминокислот [7]. Интересно, что глобулярный домен адипонектина является структурным гомологом к TNF $\alpha$ . Однако, несмотря на структурную гомологию, гомологических последовательностей не так много, за исключением четырех консервативных остатков, ответственных за поддержание структурных складок. Коллагеновый домен адипонектина имеет общую гомологию с белком комплемента C1q [7]. Таким образом, адипонектин относят к паралогическому семейству белков, известных как C1Q/TNF-связанных белков, или CTRPs [7].

## МУЛЬТИМЕРНЫЕ ФОРМЫ АДИПОНЕКТИНА (ОЛИГОМЕРИЗАЦИЯ)

Адипонектин в сыворотке крови существует в виде следующих олигомерных комплексов: тримера (LMW, форма low molecular weight), гексамера (MMW, форма medium molecular weight), 12- или 18-мера (HMW, форма high molecular weight) [7, 8]. Помимо этих форм адипонектина существует малая форма, которая называется gAd. gAd, состоит в основном из трех C-концевых глобулярных доменов, удерживаемых вместе сильной гидрофобностью внутреннего ядра тримера [8]. Предполагается, что HMW-адипонектин также может служить формой хранения gAd, которая образуется из HMW [9].

Существование множества олигомерных структур способствует многогранной активности адипо-

нектин, так что разные олигомеры действуют на разные ткани-мишени с разными биологическими эффектами. HMW-адипонектин действует на печень и снижает уровень глюкозы в сыворотке крови, тогда как LMW- или MMW-адипонектин не обладает данными эффектами [10]. Олигомер HMW необходим для сенсibiliзирующего действия адипонектина на инсулин путем ингибирования глюконеогенеза в печени [7]. Однако gAd усиливает окисление жирных кислот и сенсibiliзацию к инсулину в скелетных мышцах [11, 12]. В культивируемых миотрубках формы C2C12 HMW и MMW адипонектина активируют NF-κB; в то время как тример форма активирует AMPKα [13, 14]. Напротив, Y. Nada и соавт. показали, что адипонектин HMW хорошо связывается с мембранной фракцией C2C12 мышечных трубок [15]. В центральной нервной системе олигомеры HMW (большие размеры) не проходят через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, центральные действия адипонектина опосредованы только тримерными и гексамерными олигомерами.

Примечательно, что экзогенные олигомеры адипонектина не подвергаются превращению в сыворотке крови в другие олигомерные формы [16]. Было доказано, что внутриклеточная продукция олигомеров имеет решающее значение для поддержания их сывороточного соотношения. Более того, аффинность связывания различных олигомеров адипонектина с его рецепторами, а также тканеспецифическое распределение рецепторов, по-видимому, способствуют дифференцированному действию адипонектина [17].

## АДИПОНЕКТИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

AdipoR1 и AdipoR2 принадлежат к семейству RAQR (семейство рецепторов прогестина и adipoQ), состоят из семи трансмембранных доменов, похожих на G-белок связанных рецепторов (GPCR). Однако в отличие от GPCR, adipoR не связан с G-белком, и у него внеклеточный C-конец, а N-конец – внутриклеточный [18]. Основной тканью, экспрессирующей AdipoR1, являются скелетные мышцы, а AdipoR2 экспрессируется преимущественно клетками печени. Кроме того, AdipoR1 и AdipoR2 связываются с олигомерными формами адипонектина с различной аффинностью, например gAd преимущественно связывается с AdipoR1, тогда как полноразмерный адипонектин – в основном с AdipoR2 [18]. После связывания с рецептором происходит активация внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к появлению различных физиологических эффектов.

### Белки, взаимодействующие с рецепторами адипонектина

Известно, что AdipoR1 и AdipoR2 не обладают собственной киназной/фосфорилирующей активностью. Мутагенез внутриклеточных остатков тирозина, которые обычно действуют как сигнальные остатки инициатора в других рецепторах, не блокирует передачу сигналов адипонектина [19]. До сих пор APPL1 (адаптерный белок, содержащий гомологический домен плекстрина), ERp46 (белок эндоплазматического ретикулома 46), Rack1 (рецептор для активации С-киназы 1) и CK2β (казеин киназа 2β) были идентифицированы для непосредственного взаимодействия с AdipoRs (рис.).

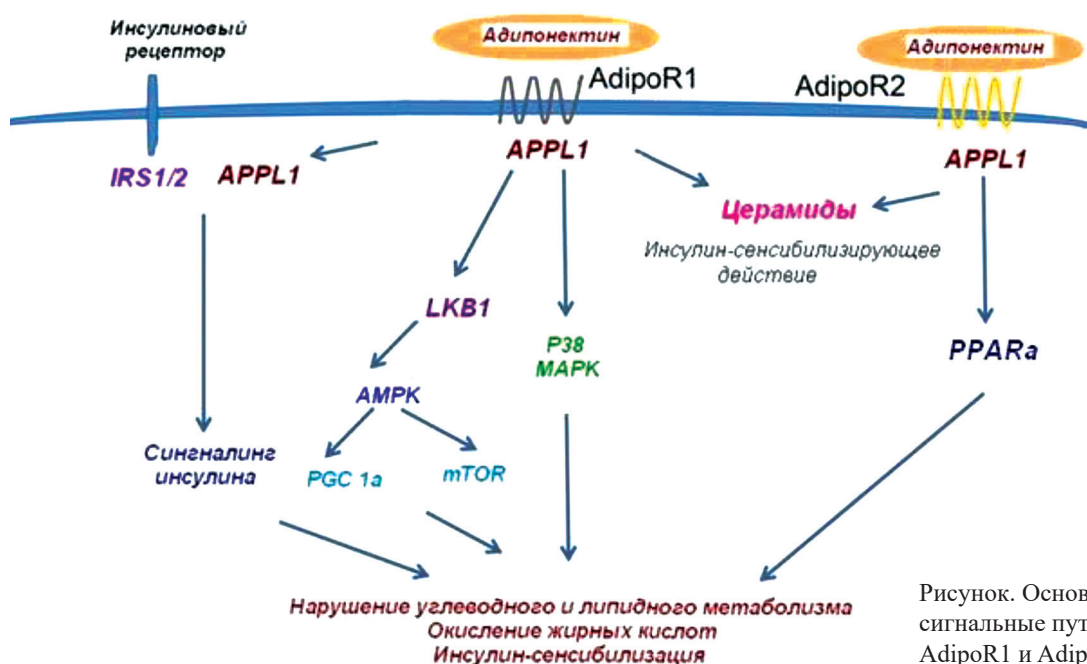


Рисунок. Основные внутриклеточные сигнальные пути, индуцированные AdipoR1 и AdipoR2

**Белок APPL.** Был идентифицирован как белок-адаптер, связывающийся с AdipoR, действующий как на AdipoR1, так и AdipoR2, чтобы облегчить внутриклеточную передачу сигналов. Связывание лиганда с AdipoR1 усиливает взаимосвязь AdipoR1-APPL1 [20]. Сверхэкспрессия APPL1 в C2C12 мышечных трубках повышает базальное и адипонектин-индуцированное фосфорилирование AMPK, p38 и ACC (ацетил-СоА карбоксилаза), которое опосредует метаболические функции адипонектина. В соответствии с этим показано, что нокаут APPL1 ингибирует передачу сигналов, опосредованную AdipoR1 [21].

**APPL2** является изоформой APPL1 со сходством последовательностей и схожей организацией доменов, составляющим 54%. Он действует как ингибитор активности APPL1 [22]. Кроме того, способен связываться с AdipoR через свой домен BAR. Трансгенная экспрессия APPL2 предотвращает связывание APPL1-AdipoR1. Это происходит либо путем конкуренции APPL1 за связывание с AdipoR1, либо путем образования гетеродимера с APPL1, тем самым ингибируя взаимодействие APPL1-AdipoR1. Подавление экспрессии APPL2 улучшает адипонектин-индуцированное окисление жирных кислот и поглощение глюкозы [19]. Также APPL1 усиливает активацию eNOS и продукцию NO в эндотелиальных клетках посредством блокирования путем прямой конкуренции соединения Akt (сигнального промежуточного звена в пути передачи сигналов инсулина с его эндогенным ингибитором триблем 3 (TRB3)). В адипоцитах и мышечных клетках APPL1 образует комплекс с Akt2, который диссоциирует при стимуляции инсулином для регуляции стимулированной инсулином транслокации мембраны GLUT4. APPL1 также облегчает связывание IRS1/2 с рецептором инсулина.

### Промежуточные сигнальные молекулы

**LKB1** (b1-киназа печени). После активации лиганд-связанным AdipoR1 в цитоплазме APPL1 взаимодействует и активирует PP2A (белок фосфатазы 2A). Активированный PP2A деактивирует PKC (протеин киназа C) через дефосфорилирование (треонин 410). PKC представляет собой серин/треонин киназу, которая фосфорилирует LKB1 серин (307) и способствует его ядерной транслокации. Деактивация PKC приводит к накоплению LKB1 в цитоплазме, а также увеличивает его взаимодействие с APPL1. В цитоплазме APPL1 связывает LKB1, фосфорилирует AMPK [22].

**СаМКК** (кальций/кальмодулин зависимая киназа киназы). СаМКК обладает значительной последовательностью и структурной гомологией с LKB1 [23]. Есть две изоформы СаМКК: СаМКК $\alpha$  и СаМКК $\beta$ .

Они кодируются двумя разными генами и имеют 70%-ю гомологию аминокислотной последовательности. Показано, что адипонектин усиливает наработку цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$  либо путем высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума, либо за счет внеклеточного притока  $\text{Ca}^{2+}$  [24]. В отличие от LKB1, СаМКК-опосредованное фосфорилирование AMPK зависит только от  $\text{Ca}^{2+}$  [25]. Кроме того, в экспериментальном исследовании М. Iwabu с коллегами, выполненном на мышах, нокаутированных по AdipoR1, было показано, что связывание AdipoR1 с лигандом индуцирует приток  $\text{Ca}^{2+}$  и активирует СаМКК $\beta$ , что приводит к фосфорилированию AMPK [26].

**АМРК.** АМРК представляет собой серин/треонин протеинкиназу, также называемую метаболическим сенсором клетки. Функциональный белок АМРК представляет собой гетеротример, состоящий из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц. Каталитическая субъединица  $\alpha$  также имеет сайт фосфорилирования треонин (172), тогда как  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединицы играют регуляторную роль.  $\alpha$ -субъединица имеет два варианта:  $\alpha 1$  (является исключительно цитоплазматической) и  $\alpha 2$  (локализуется в ядре). Помимо вышеперечисленных киназ (LKB1 и СаМКК $\beta$ ) АМРК также активируется аллостерическим связыванием АМР, клеточный уровень которого увеличивается в состоянии истощения энергии [27].

Адипонектин индуцирует активацию АМРК в основных периферических тканях-мишенях. Было показано, что AdipoR1-опосредованное фосфорилирование АМРК ингибирует синтез гликогена в скелетных мышцах [28]. Вероятно, ингибирование обусловлено фосфорилированием гликогенсинтазы на серин (7) только с помощью АМРК  $\alpha 2$  [29]. АМРК также может фосфорилировать и активировать PGC1 $\alpha$  (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами  $\gamma$ -коактивированный 1 $\alpha$ ) [30]. Также имеются данные об альтернативном пути активации PGC1 $\alpha$  адипонектином, включающем деацетилирование PGC1 $\alpha$  посредством активации сиртуина 1 (SIRT1). Впоследствии сиртуин 1-опосредованная активация PGC1 $\alpha$  активирует глюконеогенные гены и уровень печеночной глюкозы, а также PGC1 $\alpha$ -опосредованное ингибирование гликолиза [31]. Активированный СаМКК $\beta$  также может активировать PGC1 $\alpha$  независимо от АМРК [31]. Кроме того, активированный PGC1 $\alpha$  увеличивает митохондриальный биогенез и митохондриальное дыхание, что впоследствии усиливает окисление жирных кислот в мышцах [31].

Активированный АМРК также индуцирует транслокацию инсулин-зависимого транспортера



глюкозы GLUT4 (глюкозный транспортер тип 4) на клеточную поверхность различных типов клеток, включая скелетные мышцы, адипоциты и кардиомиоциты, тем самым увеличивая поглощение глюкозы, которое является одним из инсулин-сенситизирующих эффектов адипонектина. S.L. Torn и соавт. предложили модель транслокации GLUT4, в которой активировали AMPK напрямую или через путь mTOR инактивации AS160 (субстрат для протеинкиназы Akt 160 кДа), как при передаче сигналов инсулина [32], тем самым иницируя транслокацию GLUT4 на клеточную поверхность [33]. Кроме того, через AMPK-опосредованное фосфорилирование Rheb (гомолог Ras) адипонектин ингибирует киназу p70 S6, которая не в состоянии фосфорилировать серин (302) и активировать IRS1 (субстрат рецептора инсулина 1). В конечном итоге это способствует инсулин-сенситизирующему действию адипонектина [34].

Добавление различных олигомерных форм адипонектина (HMW или LMW) в культуральную среду, содержащую гепатоциты, приводит к снижению выработки глюкозы в среде за счет транскрипционного подавления G6P (глюкозы 6 фосфат) и PEPCK (фосфоенолпируваткарбоксилаза), ответственного за глюконеогенез и гликогенолиз, соответственно, через AMPK-зависимый механизм [35]. Кроме того, появились данные о независимом ингибировании LKB1-AMPK глюконеогенеза [35].

AMPK-сигналинг также активирует аутофагию путем фосфорилирования Ulk1 (Unc-51-подобная киназа 1 или киназа, иницирующая аутофагию млекопитающих) в условиях дефицита питательных веществ – серин (317) и серин (777). Кроме того, AMPK фосфорилирует и тем самым деактивирует mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), который является известным ингибитором аутофагии. В средах, богатых питательными веществами, mTOR ингибирует индукцию аутофагии, фосфорилируя серин (757) Ulk1, тем самым предотвращая связывание AMPK и последующую активацию Ulk1 [36]. Показано, что адипонектин вызывает аутофагию AMPK-зависимым образом в различных типах клеток, включая кардиомиоциты и скелетные мышцы [37]. Он также индуцирует дифференцировку клеток гладкой мускулатуры сосудов посредством AMPK-опосредованного ингибирования комплекса mTOR [38]. Примечательно, что аутофагия является важным механизмом дифференцировки клеток различных типов [38].

**p38 MAPK.** APPL1 действует как якорь для адипонектин-опосредованной активации пути p38 MAPK. В экспериментальных исследованиях было показано, что p38 MAPK и сигнальные компоненты

каскада объединяются с помощью APPL1. В базальных условиях TAK1 (трансформирующий фактор роста- $\beta$ , активированный киназой) находится рядом с APPL1, тогда как MKK3 (MAP киназа-3) и p38 MAPK остаются слабо связанными с APPL1 [38]. APPL1, активированный адипонектином, дополнительно активирует TAK1 и впоследствии образуется комплекс, состоящий из MAPK AdipoR1, APPL1, TAK1, MKK3 и p38. Активированный TAK1 впоследствии фосфорилирует MKK3, который, в свою очередь, фосфорилирует p38 MAPK. После фосфорилирования MKK3 TAK1 диссоциирует от APPL1, и активность TAK1 быстро понижается. TAK1 может напрямую фосфорилировать AMPK. Также показано, что активированный p38 MAPK оказывает антилипогенное действие на мышцы [40].

**PPAR.** PPAR активирует ACO (ацетил CoA оксидазу) и UCPs (разобщающие белки), что в конечном итоге способствует окислению жирных кислот и усиленному расходу энергии в скелетных мышцах [41]. Передача сигналов PPAR $\alpha$  повышает чувствительность печеночного инсулина и, следовательно, улучшает усвоение глюкозы в печени [41]. PPAR-опосредованный сигналинг также активирует каталазу и SOD1 (супероксиддисмутаза 1-го типа) в гепатоцитах, что дополнительно способствует инсулин-сенситизирующему действию адипонектина в печени путем снижения окислительного стресса [41]. PPAR $\gamma$ , который индуцирует экспрессию адипонектина в жировой ткани, также активируется адипонектином [41].

## ИНСУЛИН-СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АДИПОНЕКТИНА

Адипонектин оказывает сенситизирующее действие на инсулин и другие полезные метаболические эффекты, ингибируя глюконеогенез в печени и усиливая окисление жирных кислот посредством активации АМФ-активированной протеинкиназы (АМФК) и рецептора, активируемого пролифератором пероксисом  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) [42, 43], а также ингибирование ацетил-кофермент А-карбоксилазы в печени и мышцах [44]. Более того, его противовоспалительное действие обусловлено уменьшением миграции макрофагов и пенистых клеток через сосудистую стенку и поляризацией макрофагов [44]. В исследованиях Y. Fu и соавт. было показано, что избыточная экспрессия адипонектина в адипоцитах повышает чувствительность к инсулину, модулируя пролиферацию, дифференцировку и накопление липидов [45].

При ожирении наблюдается активный рост жировой ткани: гиперплазия и гипертрофия. В ответ на

энергетический баланс адипоциты продуцируют и секретируют различные пептиды. В исследованиях было показано, что адипонектин является потенциальным ключевым медиатором гомеостаза глюкозы при состояниях ожирения и ИР [46]. Тем не менее аутокринные действия и функции адипонектина для передачи сигналов инсулина адипоцитов и транспорта глюкозы в настоящее время полностью не изучены. В экспериментальном исследовании E. Chang и соавт. добавляли инсулин в культуральную среду, содержащую адипоциты, это индуцировало снижение экспрессии мРНК адипонектина [47]. В свою очередь, дефицит адипонектина в культуральной среде приводил к снижению стимулированного инсулином поглощения глюкозы и уменьшению активации AMPK в инсулин-чувствительных адипоцитах.

В настоящее время известно, что наибольшее значение для передачи инсулинового сигнала имеют IRS-белки, IRS-1 и IRS-2 экспрессируются практически во всех типах клеток и тканей [43]. IRS-1 опосредует регуляторные эффекты инсулина на метаболические и ростовые процессы на периферии, в то время как IRS-2 в большей степени ответствен за центральные эффекты инсулина, включая контроль дифференцировки и роста нейрональных клеток, центральную регуляцию пищевого поведения, глюкозного гомеостаза и эндокринных функций. Доказано, что снижение содержания IRS-1 связано с ИР и сахарным диабетом (СД) 2-го типа [48]. Кроме того, T. Yamauchi и соавт. обнаружили, что введение глобулярного адипонектина липотропным мышам улучшало чувствительность к инсулину за счет усиления стимулированного инсулином фосфорилирования тирозина IRS-1 [43]. В миотрубках C2C12 обработка адипонектином снижает фосфорилирование IRS-1 на серин (636/639), что ингибирует последующее стимулированное инсулином фосфорилирование тирозина IRS-1 с помощью инсулинового рецептора. Также было доказано, что наличие ИР приводит к изменению экспрессии GLUT4 в плазматической мембране и внутриклеточных компартментах адипоцитов с делецией гена адипонектина [49].

АКТ (протеинкиназа B) – следующая мишень для передачи сигналов инсулина в клетке, вызывает различные метаболические действия, опосредованные инсулином; доказано, что активность АКТ заметно снижается при СД 2-го типа [50]. В своем исследовании E. Chang и соавт. показали, что добавление инсулина в культуральную среду, содержащую адипоциты, сопровождается активацией АКТ. Однако делеция адипонектина не приводила к дальнейшей активации АКТ по сравнению с контрольными клетками, трансфицированными siРНК (класс

двухцепочечных РНК длиной 20–25 нуклеотидов) [47]. Эти результаты позволяют предположить, что АКТ-сигналинг не участвует в индуцированном адипонектиновом снижении транспорта глюкозы, стимулированного инсулином. В этом процессе ключевую роль играет GLUT4, который участвует в клиренсе глюкозы, а GLUT1 играет второстепенную роль, в основном для поглощения глюкозы при неинсулиновой стимуляции [50]. При ИР состояниях, включая ожирение и СД 2-го типа, экспрессия GLUT4 в адипоцитах снижается [50]. А сверхэкспрессия GLUT4 в жировой ткани приводит к повышению толерантности к глюкозе [50].

Следует отметить, что экспрессия AdipoR1/R2 в тканях-мишенях инсулина, по-видимому, обратно коррелирует с уровнем инсулина в плазме, поскольку инсулин негативно регулирует уровни экспрессии рецепторов адипонектина через путь PI3-киназы/Foxo1. Таким образом, не только агонизм AdipoR1/R2, но и стратегии по увеличению AdipoR1/R2 могут быть логическими подходами для обеспечения нового метода лечения ИР и СД 2-го типа, поскольку нами было продемонстрировано, что у пациентов с висцеральным ожирением в отдаленном постинфарктном периоде чаще наблюдалась манифестация СД 2-го типа [52].

Также известно, что адипонектин косвенно регулирует чувствительность к инсулину, модулируя иммунные ответы. Примечательно, что адипонектин оказывает антиапоптотическое действие на кардиомиоциты и  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и снижает окислительный стресс в эндотелиальных клетках [43]. Несмотря на эти хорошо известные эндокринные эффекты адипонектина, его аутокринные/паракринные эффекты остаются не до конца изученными. Так, адипонектин снижает содержание церамидов в печени за счет усиления их катаболизма и выработки антиапоптотического метаболита сфингозин-1-фосфата (S1P), тем самым улучшая чувствительность к инсулину, подавляя воспаление. Тем не менее роль адипонектина в контроле содержания жировых церамидов неясна. Сверхэкспрессия адипонектина в жировой ткани мышей ob/ob уменьшает толщину жировой ткани и системное воспаление и способствует накоплению жира в подкожных жировых отложениях, включающих более мелкие адипоциты, что приводит к улучшению чувствительности к системному инсулину и выживаемости  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [43]. Однако физиологическое действие эндогенного адипонектина, полученного из адипоцитов, на жировую ткань неизвестно.

При изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе инсулин-сенсбилизирующего

действия адипонектина, появляется все больше доказательств того, что адипонектин активирует внутриклеточные сигнальные пути посредством активации AMPK и p38 MAPK в клетках скелетных мышц [53]. Стимуляция утилизации глюкозы и окисления жирных кислот адипонектином опосредуется AMPK и p38 MAPK [44]. А повышенная экспрессия AMPK в миотрубках C2C12 снижает инсулин-сенситизирующее действие адипонектина [44]. Кроме того, блокировка AMPK-пути ингибирует индуцированные адипонектином инсулинсенситизирующие эффекты [54]. Таким образом, в настоящее время инсулин-сенситизирующие эффекты адипонектина изучены только на периферических тканях, таких как мышцы и печень. Доказано, что делеция гена адипонектина ухудшает передачу сигналов инсулина одновременно со снижением активации AMPK в инсулин-чувствительных, но не инсулин-резистентных адипоцитах. Однако аутокринные эффекты адипонектина на поглощение глюкозы адипоцитами и передачу сигналов инсулина полностью не выяснены.

## **АДИПОНЕКТИН И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МИШЕНИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СД 2-ГО ТИПА**

Рассматриваются несколько стратегий для усиления благоприятных эффектов адипонектина, включая повышение как его уровня в плазме, так и его активности. Уровни циркулирующего адипонектина могут быть повышены либо путем непосредственного использования экзогенного адипонектина, например посредством инъекции, либо путем увеличения эндогенного адипонектина посредством лечения. Из-за высокого уровня циркулирующей крови и мультимерных конформаций адипонектина прямое использование экзогенного адипонектина затруднено. Таким образом, лучшим вариантом остается повышение уровня эндогенного адипонектина за счет использования фармакологических препаратов, нутрицевтических соединений и модификации образа жизни. Фармацевтические продукты, эффективные для повышения уровня циркулирующего адипонектина, включают агонисты PPAR- $\alpha$  тиазолидионы (TZD), ингибиторы системы ренин-ангиотензин, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II [55, 56].

Кроме того, активно обсуждается влияние статинов. Недавно нами было показано, что раннее применение статинов у больных с инфарктом миокарда приводит к значительному повышению уровня адипонектина и соотношения адипонектин/лептин, что

рассматривается как благоприятный эффект аторвастатина, который способствует снижению адипокинового дисбаланса, нормализации липидного обмена и снижению ИР [57].

Среди нутрицевтических соединений рыбий жир, линолевая кислота, экстракт зеленого чая, полифенол ресвератрол и представитель защитных белков растений осмотин были недавно идентифицированы как потенциальные агонисты рецепторов адипонектина, способные повышать концентрацию адипонектина [58]. Кроме того, потеря веса или физическая активность способна повысить уровень адипонектина, особенно среди лиц с ожирением или диабетом [58].

Альтернативный подход к усилению благоприятных эффектов адипонектина заключается в усилении его передачи через соединения, которые могут воздействовать на AdipoR. Лечение препаратами-агонистами PPAR $\gamma$ , такими как пиоглитазон и росиглитазон, повышает уровень адипонектина в плазме, а также увеличивает чувствительность к инсулину у пациентов с ИР и диабетом [58]. Кроме того, лечение пиоглитазоном повышает уровень адипонектина в плазме. W.S. Lin и соавт. показали, что введение росиглитазона повышает уровень мРНК адипонектина в дифференцированных адипоцитах 3T3-L1 в течение 1 сут [59].

Также показано, что инсулин негативно регулирует HMW-адипонектиновый комплекс. В соответствии с этим опосредованное TZD улучшение чувствительности к инсулину коррелировало с концентрацией HMW-адипонектина [59]. Хотя TZD являются широко используемым классом противодиабетических препаратов, большая часть пациентов не демонстрирует улучшения чувствительности к инсулину [49]. Механизм, посредством которого TZD стимулируют повышение уровня адипонектина, неизвестен, но секреторный путь адипоцитов, по-видимому, является основным местом действия.

Фармакологическая активация AMFК метформином обладает терапевтическим потенциалом для устранения метаболических нарушений, таких как СД 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. AMPK напрямую фосфорилирует ферменты и факторы транскрипции, участвующие в поглощении глюкозы, жирных кислот в их митохондриальном метаболизме, путем переключения катаболических путей [60]. Он также отключает синтез глюкозы, гликогена и липидов в печени через анаболические пути и способствует усвоению глюкозы в мышцах. Сообщается также, что метформин улучшает чувствительность к инсулину, активируя AMPK, тем



самым ингибируя синтез жирных кислот и триглицеридов и способствуя окислению жиров [61].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы, благодаря своему положительному регулирующему действию при некоторых состояниях, включая ИР, адипонектин вызывает наибольший клинический интерес. Некоторые проблемы, связанные с молекулярными и клеточными механизмами, лежащими в основе функционирования системы «инсулин – адипонектин», могут быть приняты во внимание в качестве потенциально полезных при разработке новых фармакологических подходов. Необходимо дальнейшее изучение влияния инсулина на адипокины, чтобы полностью выяснить молекулярные механизмы биосинтеза, секреции и передачи сигналов и их потенциальную терапевтическую ценность.

## ЛИТЕРАТУРА

- Maeda K. CDNA Cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (diseased Abundant Gene Transcript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 425 (3): 556–559. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.08.023.
- Liu Y., Sweeney G., Adiponectin action in skeletal muscle. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 28 (1): 33–41. DOI: 10.1016/j.beem.2013.08.0034.
- Crawford L.J.A., Peake R., Price S., Morris T.C.M., Irvine A.E. Adiponectin is produced by lymphocytes and is a negative regulator of granulopoiesis. *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88 (4): 807–811. DOI: 10.1189/jlb.1109723.
- Akingbemi B.T. Adiponectin receptors in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013;114: 317–342. DOI: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00009-1.
- Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю., Медянцева Ю.А., Рудницкий В.А. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2014; 13 (5): 12–19. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-12-19 [
- Wang Y., Lu G., Wong W.P.S., Vliegenthart J.F.G., Gerwig G.J., Lam K.S.L., Cooper G.J., Xu A. Proteomic and functional characterization of endogenous adiponectin purified from fetal bovine serum. *Proteomics.* 2004; 4 (12): 3933–3942. DOI: 10.1002/pmic.200400826.
- Wang Y., Lam K.S., Yau M.H., Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem. J.* 2008; 409 (3): 623–633. DOI: 10.1042/BJ20071492.
- Waki H., Yamauchi T., Kamon J., Kita S., Ito Y., Hada Y., Uchida S., Tsuchida A., Takekawa S., Kadowaki T. Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. *Endocrinology.* 2005; 146 (2): 790–796. DOI: 10.1210/en.2004-1096.
- Halberg N., Schraw T.D., Wang Z.V., Kim J.Y., Yi J., Hamilton M.P., Luby-Phelps K., Scherer P.E. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes.* 2009; 58 (9): 1961–1970. DOI: 10.2337/db08-1750.
- Pajvani U.B., Hawkins M., Combs T.P., Rajala M.W., Doebber T., Berger J.P., Wagner J.A., Wu M., Knopps A., Xiang A.H., Utzschneider K.M., Kahn S.E., Olefsky J.M., Buchanan T.A., Scherer P.E. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (13): 12152–12162. DOI: 10.1074/jbc.M31113200.
- Wang Y., A. Xu, C. Knight, L.Y. Xu, Cooper G.J.S. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (22): 19521–19529. DOI: 10.1074/jbc.M200601200.
- Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S., Ebbets-Reed D., Erickson M.R.S., Yen F.T., Bihain B.E., Lodish H.F. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98 (4): 2005–2010. DOI: 10.1073/pnas.98.4.2005.
- Tsao T.S.S., Murrey H.E., Hug C., Lee D.H., Lodish H.F. Oligomerization statedependent activation of NF- $\kappa$ B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (33): 29359–29362. DOI: 10.1074/jbc.C200312200.
- Tsao T.S., Tomas E., Murrey H.E., Hug C., Lee D.H., Ruderman N.B., Heuser J.E., Lodish H.F. Role of disulfide bonds in Acrp30/Adiponectin structure and signaling specificity: different oligomers activate different signal transduction pathways. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (50): 50810–50817. DOI: 10.1074/jbc.M309469200.
- Hada Y., Yamauchi T., Waki H., Tsuchida A., Hara K., Yago H., Miyazaki O., Ebinuma H., Kadowaki T. Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 356 (2): 487–493. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.03.004.
- Peake P.W., Kriketos A.D., Campbell L.V., Shen Y., Charlesworth J.A. The metabolism of isoforms of human adiponectin: studies in human subjects and in experimental animals. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153 (3): 409–417. DOI: 10.1530/eje.1.01978.
- Pischoon T., Hotamisligil G.S., Rimm E.B. Adiponectin: stability in plasma over 36 hours and within-person variation over 1 year. *Clin. Chem.* 2003; 49 (4): 650–652. DOI: 10.1373/49.4.650.
- Tanabe H., Fujii Y., Okada-Iwabu M., Iwabu M., Nakamura Y., Hosaka T. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature.* 2015; 520 (7547): 312–316. DOI: 10.1038/nature14301.
- Ruan H., Dong L.Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J. Mol. Cell Biol.* 2016; 8: 101–109. DOI: 10.1093/jmcb/mjw014.
- Mao X., Kikani C.K., Riojas R.A., Langlais P., Wang L., Ramos F.J., Fang Q., Christ-Roberts C.Y., Hong J.Y., Kim R.Y., Liu F., Dong L.Q. APPL1 binds to adiponectin receptors and



- mediates adiponectin signalling and function. *Nat. Cell Biol.* 2006; 8 (5): 516–523. DOI: 10.1038/ncb1404.
21. Buechler C., Wanninger J., Neumeier M. Adiponectin receptor binding proteins – recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways. *FEBS Lett.* 2010; 584 (20): 4280–4286. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.09.035.
  22. Deepa S.S., Zhou L., Ryu J., Wang C., Mao X., Li C., Zhang N., Musi N., DeFronzo R.A., Liu F., Dong L.Q. APPL1 mediates adiponectin-induced LKB1 cytosolic localization through the PP2A-PKC $\zeta$  signaling pathway. *Mol. Endocrinol.* 2011; 25 (10): 1773–1785. DOI: 10.1210/me.2011-0082.
  23. Gormand A., Henriksson E., Ström K., Jensen T.E., Sakamoto K., Göransson O., Regulation of AMP-activated protein kinase by LKB1 and CaMKK in adipocytes. *J. Cell. Biochem.* 2011; 112: 1364–1375. DOI: 10.1002/jcb.23053.
  24. Woods A., Dickerson K., Heath R., Hong S.P., Momcilovic M., Johnstone S.R., Carlson M., Carling D. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase- $\beta$  acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells. *Cell Metab.* 2005; 2 (1): 21–33. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.06.005.
  25. Zhou L., Deepa S.S., Etzler J.C., Ryu J., Mao X., Fang Q., Liu D.D., Torres J.M., Jia W., Lechleiter J.D., Liu F., Dong L.Q. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase dependent pathways. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (33): 22426–22435. DOI: 10.1074/jbc.M109.028357.
  26. Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M., Sato K., Nakagawa T., Funata M. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature.* 2010; 464 (7393): 1313–1319. DOI: 10.1038/nature08991.
  27. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005; 1 (1): 15–25. DOI: 10.1016/j.cmet.2004.12.003.
  28. Ceddia R.B., Somwar R., Maida A., Fang X., Bikopoulos G., Sweeney G. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia.* 2005; 48 (1): 132–139. DOI: 10.1007/s00125-004-1609-y.
  29. Jørgensen S.B., Nielsen J.N., Birk J.B., Olsen G.S., Viollet B., Andreelli F., Schjerling P., Vaulont S., Hardie D.G., Hansen B.F., Richter E.A., Wojtaszewski J.F. The  $\alpha$ 2-5'AMP-activated protein kinase is a site 2 glycogen synthase kinase in skeletal muscle and is responsive to glucose loading. *Diabetes.* 2004; 53 (12): 3074–3081. DOI: 10.2337/diabetes.53.12.3074.
  30. Jäger S.S., Handschin C.C., St-Pierre J.J., Spiegelman B.M. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (29): 12017–12022. DOI: 10.1073/pnas.0705070104.
  31. Rodgers J.T., Lerin C., Haas W., Gygi S.P., Spiegelman B.M., Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1. *Nature.* 2005; 434 (7029): 113–118. DOI: 10.1038/nature03314.
  32. Thorn S.L., Gollob M.H., Harper M.E., Beanlands R.S., De-kemp R.A., Dasilva J.N. Chronic AMPK activity dysregulation produces myocardial insulin resistance in the human Arg302Gln-PRKAG2 glycogen storage disease mouse model. *EJNMMI Res.* 2013; 3 (1): 48. DOI: 10.1186/2191-219X-3-48.
  33. Stöckli J., Davey J.R., Hohnen-Behrens C., Xu A., James D.E., Ramm G. Regulation of glucose transporter 4 translocation by the Rab guanosine triphosphatase-activating protein AS160/TBC1D4: role of phosphorylation and membrane association. *Mol. Endocrinol.* 2008; 22 (12): 2703–2715. DOI: 10.1210/me.2008-0111.
  34. Wang C., Mao X., Wang L., Liu M., Wetzel M.D., Guan K.L., Dong L.Q., Liu F. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (11): 7991–7996. DOI: 10.1074/jbc.M700098200.
  35. Combs T.P., Marliss E.B. Adiponectin signaling in the liver. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014; 15 (2): 137–147. DOI: 10.1007/s11154-013-9280-6.
  36. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13 (2): 132–141. DOI: 10.1038/ncb2152.
  37. Gamberi T., Modesti A., Magherini F., Souza D.M.D., Hawke T., Fiaschi T. Activation of autophagy by globular adiponectin is required for muscle differentiation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1863 (4): 694–702. DOI:10.1016/j.bbamcr.2016.01.016.
  38. Nollet M., Santucci-Darmanin S., Breuil V., Al-Sahlane R., Cros C., Topi M., Momier D., Samson M., Pagnotta S., Cailleteau L., Battaglia S., Farlay D., Dacquin R., Barois N., Jurdic P., Boivin G., Heymann D., Lafont F., Lu S.S., Dempster D.W., Carle G.F., Pierrefite-Carle V. Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis. *Autophagy.* 2014; 10 (11): 1965–1977. DOI:10.4161/auto.36182.
  39. Xie M., Zhang D., Dyck J.R.B., Li Y., Zhang H., Morishima M., Mann D.L., Taffet G.E., Baldini A., Khoury D.S., Schneider M.D. A pivotal role for endogenous TGF- $\beta$ -activated kinase-1 in the LKB1/AMP-activated protein kinase energy-sensor pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (46): 17378–17383. DOI:10.1073/pnas.0604708103.
  40. Yan J., Gan L., Qi R., Sun C. Adiponectin decreases lipids deposition by p38 MAPK/ATF2 signaling pathway in muscle of broilers. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40 (12) 7017–7025. DOI: 10.1007/s11033-013-2821-y.
  41. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., Kobayashi M., Takazawa T., Iwabu M. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.* 2007; 13 (3): 332–339. DOI: 10.1038/nm1557.
  42. Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E. The adipocyte-secreted protein crp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.* 2001; 7 (8): 947–953. DOI: 10.1038/90992.
  43. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001; 7 (8): 941–946. DOI: 10.1038/90984.
  44. Yoon M.J., Lee G.Y., Chung J.J., Ahn Y.H., Hong S.H., Kim J.B. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ . *Diabetes.* 2006; 55 (9): 2562–2570. DOI: 10.2337/db05-1322.

45. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lipid. Res.* 2005; 46 (7): 1369–1379. DOI: 10.1194/jlr.M400373-JLR200.
46. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (5): 1930–1935. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7463.
47. Chang E., Choi J.M., Park S.E., Rhee E.J., Lee W.Y., Oh K.W., Park S.W., Park C.Y. Adiponectin deletion impairs insulin signaling in insulin-sensitive but not insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes. *Life Sci.* 2015; 132: 93–100. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.02.013.
48. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Diabetes.* 2003; 52 (7): 1779–1785. DOI: 10.2337/diabetes.52.7.1779.
49. Danielsson A., Ost A., Lystedt E., Kjolhede P., Gustavsson J., Nystrom F.H., Stralfors P. Insulin resistance in human adipocytes occurs downstream of IRS1 after surgical cell isolation but at the level of phosphorylation of IRS1 in type 2 diabetes. *FEBS J.* 2005; 272 (1): 141–151. DOI: 10.1111/j.1432-1033.2004.04396.x.
50. Pessin J.E., Saltiel A.R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000; 106 (2): 165–169. DOI: 10.1172/JCI10582.
51. Hammarstedt A., Graham T.E., Kahn B.B. Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012; 4 (1): 42. DOI: 10.1186/1758-5996-4-42.
52. Arbarash O., Gruzdeva O., Uchasova E., Belik E., Dyleva Y., Karetnikova V. Biochemical markers of type 2 diabetes as a late complication of myocardial infarction: a case-control study. *Archives of Medical Science.* 2017; 13 (2): 311–320. DOI: 10.5114/aoms.2017.65240.
53. Xin X., Zhou L., Reyes C.M., Liu F., Dong L.Q. APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011; 300 (1): 103–110. DOI: 10.1152/ajpendo.00427.2010.
54. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A., Yokomizo T., Kita S. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003; 423 (6941): 762–769. DOI: 10.1038/nature01705.
55. Ghadge A.A., Harke S.M., Khadke S.P., Diwan A.G., Pan-kaj M., Kulkarni O.P., Ranjekar P.K., Kuvalekar A.A. Circulatory adipocytokines and lipid profile variations in type-2 diabetic subjects: desirable side-effects of antidiabetic drugs. *Diabetes Metab. Syndr.* 2014; 8 (4): 230–232. DOI: 10.1016/j.dsx.2014.09.010.
56. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension.* 2008; 51 (1): 8–14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099424.
57. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Karetnikova V., Barbarash O., Akbasheva O. Early effects of treatment low-dose atorvastatin on markers of insulin resistance and inflammation in patients with myocardial infarction. *Frontiers in Pharmacology.* 2016; 7: 324. DOI: 10.3389/fphar.2016.00324.
58. Rasouli N., Yao-Borengasser A., Miles L.M., Elbein S.C., Kern P.A. Increased plasma adiponectin in response to pioglitazone does not result from increased gene expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: 42–46. DOI: 10.1152/ajpendo.00240.2005.
59. Lin W.S., Chang H.M., Tai T.Y., Chuang L.M. Effect of thiazolidinedione on gene expression in NIH3T3-L1 adipocytes (Abstract). *Diabetes.* 1999; 48 (1): 217.
60. Ghadge A.A., Khaire A.A., Kuvalekar A.A. Adiponectin: potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 39: 151–158. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.01.004.
61. Srivastava R.A.K., Pinkosky S.L., Filippov S., Hanselman J.C., Cramer C.T., Newton R.S. AMP-activated protein kinase: an emerging drug target to regulate imbalances in lipid and carbohydrate metabolism to treat cardio-metabolic diseases: thematic review series: new lipid and lipoprotein targets for the treatment of cardiometabolic diseases. *J. Lipid. Res.* 2012; 53 (12): 2490–2514. DOI: 10.1194/jlr.R025882.

## Сведения об авторах

**Учасова Евгения Геннадьевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, диагностика сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-4321-8977.

**Груздева Ольга Викторовна**, д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-7780-829X.

**Белик Екатерина Владимировна**, мл. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отдел, диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-3996-3325.

**Дылева Юлия Александровна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория исследований гомеостаза, отдел, диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-6890-3287.

(✉) **Учасова Евгения Геннадьевна**, e-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

Поступила в редакцию 07.02.2019

Подписана в печать 25.12.2019